

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУЛЬПЕРАЦЕФА В ЛЕЧЕНИИ ДЕСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

Ю. А. Чурляев, П. Г. Ситников, С. В. Воеводин, Н. С. Зуева

Филиал ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Новокузнецк

Experience with Sulperacef Used in the Treatment of Destructive Abdominal Diseases

Yu. A. Churlyayev, P. G. Sitnikov, S. V. Voyevodin, N. S. Zuyeva

Branch of the Research Institute of General Reanimatology,
Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk

Цель исследования. Изучение клинической эффективности цефоперазон/сульбактама (Сулперацефа, «АБОЛ-мед», Россия) в лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости. **Материалы и методы.** В основную группу исследования включен 31 больной с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. В качестве средства эмпирической терапии у больных основной группы использовали цефоперазон/сульбактам (сулперацеф) в дозе 8 г в сутки. В группу контроля включены 42 больных, пролеченных в ОРИТ в 2005 году. В данной группе использовали традиционную схему эмпирической антибиотикотерапии: Цефотаксим 6–8 г в сутки + Амикацин 15 мг/кг в сутки + Метронидазол 1,5 г в сутки. Эффективность антибиотикотерапии оценивали по критериям сепсиса (Bone R. С.): температуре тела, количеству лейкоцитов, частоте сердечных сокращений, необходимости респираторной поддержки. Кроме того, учитывали длительность нахождения в ОРИТ, летальность и необходимость в смене антибиотиков. **Результаты.** Из 31 обследованных больных, которым был назначен сулперацеф, клинический эффект был достигнут у 22. Продолжительность курса лечения сулперацефом колебалась от 4 до 15 сут (в среднем 7,7 сут). На протяжении лечения у больных основной группы уменьшилось количество лейкоцитов на 5-й день с $12,15 \times 10^9/\text{л}$ до $9,7 \times 10^9/\text{л}$. При этом в контрольной группе лейкоцитоз на 5-е сутки составил $13,43 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). В основной группе мы наблюдали менее выраженную температурную реакцию на 3-и и 9-е сутки в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Тахикардия была менее выражена в основной группе на 3-и сутки исследования ($p < 0,05$). **Заключение.** Цефоперазон/сульбактам (сулперацеф) может быть препаратом выбора для стартовой эмпирической антибактериальной терапии пациентов с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в условиях ОРИТ. **Ключевые слова:** перитонит, интенсивная терапия, антибиотикорезистентность, сулперацеф.

Objective: to study the clinical efficacy of cefoperazone/sulbactam (Sulperacef, ABOLmed, Russia) in the treatment of acute surgical abdominal diseases. **Subjects and methods.** A study group included 31 patients with acute surgical abdominal diseases who took cefoperazone/sulbactam (sulperacef), 8 g/day, as an agent of empirical therapy. A control group comprised 42 patients treated in an intensive care unit (ICU) in 2005. This group received the traditional treatment regimen: cefotaxime (6–8 g/day) + amikacin (15 mg/kg/day) + metronidazole (1.5 g/day). The efficiency of antibiotic therapy was evaluated by the sepsis criteria (R. C. Bone): body temperature, leukocytes, heart rate, a need for respiratory support. In addition, the length of ICU stay, mortality, and a need for antibiotic switching were also taken into account. **Results.** The clinical effect of sulperacef was achieved in 22 out of the 31 patients given the agent. The duration of a course of sulperacef varied from 4 to 15 days (mean 7.7 days). On therapy day 5, the study group patients showed a reduction in the count of leukocytes from $12.15 \times 10^9/\text{l}$ to $9.7 \times 10^9/\text{l}$ whereas in the control group leukocytes were $13.43 \times 10^9/\text{l}$ ($p < 0.05$). The study group displayed a less significant temperature reaction on days 3 and 9 than in the controls ($p < 0.05$). Tachycardia was less pronounced on day 3 ($p < 0.05$). **Conclusion.** Cefoperazone/sulbactam (sulperacef) may be the drug of choice for starting empirical antibiotic therapy in patients with acute surgical abdominal diseases in ICU conditions. **Key words:** peritonitis, intensive care, antibiotic resistance, sulperacef.

Основопологающим принципом антибактериальной терапии интраабдоминальной инфекции является эмпирическая терапия, которая подразумевает использование антибактериальных препаратов, спектр активности которых охватывает всех наиболее вероятных возбудителей инфекции. Главными критериями выбора препарата остаются спектр его противомикробной ак-

тивности и чувствительность к нему идентифицированного микроорганизма. Однако в ближайшие сутки после операции врач не располагает информацией о микробной флоре, поэтому антибактериальную терапию приходится начинать с учетом предполагаемого возбудителя препаратами широкого спектра действия. Частота устойчивости анаэробов к таким препаратам, как за-

щищенные пенициллины и карбапенемы, крайне низка, поэтому в схемы эмпирической терапии традиционно добавляется метронидазол [1–3].

В настоящее время в клинике используется новый антибактериальный препарат цефоперазон/сульбактам — цефалоспорин III поколения в комбинации с ингибитором β -лактамаз. При сочетании цефоперазона с сульбактамом повышаются стабильность, антибактериальная активность в отношении грамотрицательных и, особенно, анаэробных организмов, а также клиническая эффективность препарата [4–6].

В исследовательском проекте в Колумбии (10 центров) этот препарат, наряду с имипенемом, цефепимом, оказался в числе первых трех препаратов наиболее активных в отношении грамотрицательной микрофлоры, включая *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp. [7]. Исследование, выполненное в КНР, выявило примерно сходную активность цефоперазона/сульбактама, имипенема и цефтазида в отношении грамотрицательных возбудителей [8].

Среди β -лактамных антибиотиков только комбинация цефоперазона и сульбактама может рассматриваться как альтернатива карбапенемам [9].

Неадекватная стартовая эмпирическая терапия в большинстве случаев обусловлена полирезистентными возбудителями, что существенно затрудняет подбор эффективных режимов терапии [10–12].

В то же время в литературе имеются данные о возможных механизмах устойчивости грамотрицательных бактерий, что связано с эффектом гиперпродукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) [1]. В этом случае считается наиболее надежным режимом антибиотикотерапии применение карбапенемов [9]. Однако широкое использование карбапенемов в качестве средств стартовой эмпирической антибиотикотерапии опасно в плане селекции штаммов энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, что ранее считалось казуистикой, но такие штаммы зарегистрированы в России [13].

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования было изучение клинической эффективности нового комбинированного антибактериального препарата цефоперазон/сульбактам (Сульперацеф, «АБОЛ-мед», Россия) в лечении острых хирургических заболеваний органов брюшной полости.

Материалы и методы

Материалом настоящей работы были результаты исследований, проведенных в период с января по декабрь 2006 г. в отделениях общей реанимации филиала ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН в г. Новокузнецке и реанимации и интенсивной терапии МЛПУ «ГКБ № 1» г. Новокузнецка. В основную группу исследования включены 31 больной с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости (острый панкреатит — 19 человек, из них инфицированный панкреонекроз, осложненный распространенным фибринозным перитонитом и тяжелым сепсисом у 5 больных; острый холецистит — 6 человек, из них флегмонозный — у 5 больных и у 1 пациента — гангренозный холецистит с образованием перивезикального абсцесса; 1 больной — с микроперфорацией тонкой кишки инородным телом и образова-

нием абсцесса брюшной полости; гангренозный аппендицит с распространенным перитонитом у 3 больных; перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, осложненная распространенным фибринозным перитонитом у 2 больных). Возраст пациентов колебался от 23 до 79 лет (в среднем $53,2 \pm 3$ года). Состояние больных расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое с оценкой по шкале APACHE II — до 30 баллов (в среднем $12,9 \pm 1,6$ баллов). В качестве средства эмпирической антибиотикотерапии в основной группе использовали цефоперазон/сульбактам (сульперацеф) в дозе 8 г в сутки в/в.

В группу контроля были включены 42 больных, пролеченных в вышеуказанных реанимационных отделениях в 2005 году (архивные данные). По нозологической структуре больные контрольной группы были распределены следующим образом: острый панкреатит — 24 человека, из них инфицированный панкреонекроз, осложненный распространенным фибринозным перитонитом, тяжелым сепсисом у 8 больных; острый флегмонозный холецистит — 4 человека, острый гангренозный холецистит — 5 больных; гангренозный аппендицит с распространенным перитонитом — 6 больных; перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, осложненная распространенным фибринозным перитонитом — 3 больных. Состояние больных также оценивалось по шкале APACHE II — до 30 баллов (в среднем $11,6 \pm 1,3$ баллов). Возраст пациентов контрольной группы был 26–72 года, в среднем $55,6 \pm 2,3$ лет. В контрольной группе использовали традиционную схему эмпирической антибиотикотерапии для этой категории больных: Цефотаксим 6–8 г в сутки + Амикацин 15 мг/кг в сутки + Метронидазол 1,5 г в сутки.

Коррекция антибиотикотерапии проводилась исходя из данных бактериологического исследования материала от этих больных. В случае клинической неэффективности проводимой терапии и, учитывая высокий процент антибиотикорезистентности, препаратами выбора являлись карбапенемы.

Эффективность антибиотикотерапии оценивалась по следующим клиническим показателям (критерии сепсиса по Bone R. C.): температура тела, количество лейкоцитов, частота сердечных сокращений, необходимость в респираторной поддержке [14].

По данным бактериологического исследования содержимого брюшной полости (забор производился во время первичного оперативного вмешательства, а также при проведении вторичных операций) преобладали грамотрицательные палочки (*Escherichia coli* — 28,2 %, *Pseudomonas aeruginosa* — 10,5 %, *Klebsiella* spp. — 10,2 %, *Enterobacter* spp. — 10,3 %, *Acinetobacter* spp. — 10,3 %), энтерококки высевались в 24,5 % (чаще *Enterococcus faecalis*). На долю стафилококков приходилось 22,3 % (*St. epidermidis*, *St. aureus*). Наконец анаэробные микроорганизмы были выделены в 5,6 % случаев. В трети случаев встречались ассоциации микроорганизмов.

В случае госпитализации и дальнейшего лечения в отделениях реанимации проводилось динамическое бактериологическое исследование крови, мокроты и мочи. В 82 % случаев отмечена идентичность выделенных культур из разных биологических жидкостей и отмечена множественная лекарственная устойчивость штаммов синегнойной палочки, ацинетобактера, клебсиеллы, энтеробактерий, что даёт основание считать их госпитальными штаммами в данном отделении (табл. 1).

Больным основной и контрольной групп проводилась хирургическая ликвидация источника перитонита, а при невозможности, его ограничение адекватной санацией и дренированием брюшной полости. Пациентам с неинфицированным панкреатитом проводилось консервативное лечение. Все оперативные вмешательства проводили в условиях эндотрахеального наркоза. За редким исключением в послеоперационном периоде проводили пролонгированную эпидуральную анальгезию местными анестетиками для адекватного обезболивания, а также скорейшего разрешения пареза кишечника.

Кроме того, в лечении данных больных использовали следующие принципы интенсивной терапии: инфузионно-транс-

Таблица 1

Результаты бактериологического исследования различных биологических жидкостей (кровь, мокрота, отделяемое брюшной полости) от больных, находящихся в ОРИТ многопрофильной больницы № 1 г. Новокузнецка

	Возбудитель, %
<i>Acinetobacter baumannii</i>	38,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	38,1
<i>Klebsiella</i>	21,0
<i>Streptococcus facium</i>	19,6
<i>Enterobacteriaceae</i> spp.	18,5
<i>Escherichia coli</i>	16,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	12,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9,5
<i>Streptococcus haemoliticus</i>	8,5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,8
Прочие	>10

Таблица 2

Динамика клинических и лабораторных показателей у пациентов основной и контрольной групп, (М±m)

Показатель	1-е		3-и		5-е		9-е	
	основная группа (n=31)	группа контроля (n=42)	основная группа (n=30)	группа контроля (n=40)	основная группа (n=28)	группа контроля (n=36)	основная группа (n=25)	группа контроля (n=32)
Температура тела, °C	37,3±0,1	37,6±0,1	37,0±0,2*	37,5±0,1*	36,9±0,1	37,0±0,2	36,9±0,1	37,2±0,1*
Лейкоцитоз ×10 ⁹ /л	12,15±1,5	12,23±1,8	10,84±1,1	11,68±1,3	9,7±0,8*	13,43±1,5*	10,25±1,2	11,55±1,4
Пульс (уд/минуту)	101,9±3,5	106,8±5,5	94,1±3,2*	110,1±5,8*	92,6±2,7	100,5±23,5	86,4±2,8	92,7±3,8
Необходимость респираторной поддержки, %	6,6	7,5	13,3	12,5	16,6	20	4	12,5

Примечание. * — статистическая достоверность результатов — $p < 0,05$.

фузионную и респираторную терапию, инотропную и нутритивную поддержку.

Таким образом, пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, нозологической структуре, видовому составу микробной флоры брюшной полости и проводимому лечению. Необходимо заметить, что микробная флора, высеваемая в 2005 и 2006 годах, не различалась, как в целом по больнице, так и в отделениях реанимации.

Статистическую обработку клинических и лабораторных показателей проводили при помощи критериев Стьюдента и кси-квадрат. Критический уровень значимости принимался равным 0,05. Анализ данных проводили на сертифицированных компьютерных программах: Biostatistics 4.03 и MS Excel 2003 [15].

Результаты и обсуждение

Из 31 больного с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости, которым был назначен сульперацеф, клинический эффект был достигнут у 22-х. Продолжительность курса лечения сульперацефом колебалась от 4 до 15 сут (в среднем 7,7). На протяжении лечения у больных основной группы уменьшилось количество лейкоцитов на 5-й день с $12,15 \times 10^9/\text{л}$ до $9,70 \times 10^9/\text{л}$. При этом в контрольной группе лейкоцитоз на 5-е сутки составил $13,43 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). В основной группе мы наблюдали менее выраженную температурную реакцию на 3-и и 9-е сутки в сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$). Тахикардия была менее выражена в основной группе на 3-и сутки исследования ($p < 0,05$). Ста-

тистических различий по длительности ИВЛ в основной и контрольной группах не выявлено (табл. 2).

Неэффективность антибиотикотерапии у 9-и больных основной группы (29%) привела к необходимости подключения антибиотиков резерва — карбапенемов. В контрольной группе к антибиотикам резерва пришлось прибегнуть у 15-и пациентов (36%). При этом в основной группе наблюдалась меньшая летальность — 19% (6 больных), против 24% (10 больных) в контрольной группе, хотя достоверной разницы между показателями летальности не было достигнуто.

Причина отсутствия эффекта у 9-и больных основной группы являлась, по-видимому, антибиотикорезистентность, возможно обусловленная продукцией β -лактамаз. У этих больных высевалась смешанная флора (как правило, *Pseudomonas aeruginosa* + *Acinetobacter baumannii* + в ряде случаев *Enterobacteriaceae* spp.). Выявляемая флора имела характер полирезистентной: к цефалоспорином III поколения, в том числе к защищенным цефалоспорином, а в ряде случаев и к карбапенемам.

Обращает на себя внимание факт неэффективности антибиотикотерапии у крайне тяжелых пациентов, с клиникой тяжелого сепсиса и полиорганной недостаточности (оценка по шкале APACHE II более 16 баллов). Это пациенты с панкреонекрозами (оценка по шкале Ransone — 3 и более балла), фибринозно-гнойными перитонитами. У подобных пациентов необходимо проведение эмпирической антибактериальной тера-

пии в деэскалационном режиме, с применением антибиотиков резерва — карбапенемов [1, 10].

Необходимо помнить, что продукция энтеробактериями БЛРС является одним из наиболее частых и значимых механизмов резистентности нозокомиальных штаммов в ОРИТ стационаров России. При этом сниженная чувствительность «*in vitro*» хотя бы к одному из тестируемых цефалоспоринов III поколения является косвенным признаком продукции БЛРС. В этом случае следует ожидать, что и другие цефалоспорины III поколения будут неэффективны. Также в этой группе микроорганизмов высока резистентность к не β -лактамым препаратам: гентамину, амикацину, ципрофлоксацину. В многочисленных исследованиях показано, что летальность достоверно выше при инфекциях, вызванных БЛРС-продуцирующими бактериями [9, 13, 14].

С точки зрения фармакокинетических и фармакодинамических свойств для лечения перитонита наиболее приемлемы антибактериальные препараты, быстро создающие минимальную подавляющую концентрацию в крови, желчи и полостях абсцессов, имеющие длительный период полувыведения, возможность внутримышечного и внутривенного введения и минимальное число побочных эффектов [9].

В связи с ростом затрат в сфере здравоохранения, связанных с инфляцией, увеличением доли пожилого и престарелого населения и другими причинами, экономический анализ проводимой фармакотерапии в настоящее время имеет важное значение. Поэтому при выборе антибиотика для комплексной терапии больных перитонитом необходимо учитывать соотношение цены и качества проводимого лечения. Цефоперазон отлича-

ется от других препаратов этой группы особенностями фармакокинетики: выводится в неизменном виде через почки и с желчью, причем при нарушении функции печени возрастает его выделение через почки, что делает возможным его применение у больных с холедохолитиазом, осложненным холангитом и механической желтухой. Кроме того, препарат отличается высокой активностью (в отличие от цефотаксима и цефтриаксона) в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. Однако развитие приобретенной резистентности микроорганизмов к β -лактамым антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином, карбапенемам) существенно снижает их эффективность [5, 9, 16].

Таким образом, сульперацеф (цефоперазон/сульбактам), как препарат широкого спектра действия, можно рассматривать как альтернативу карбапенемам при лечении тяжелых инфекций. Применение препарата обосновано экономически, в суточной дозе 8 г, лечение в несколько раз дешевле, чем использование карбапенемов, либо цефепима.

Выводы

1. Сульперацеф (цефоперазон/сульбактам) является эффективным средством эмпирической монотерапии острых хирургических заболеваний органов брюшной полости, резистентных к терапии цефалоспорином III поколения.

2. При крайне тяжелом состоянии больного (оценка по АРАСНЕ II более 16 баллов) необходимо проведение эмпирической антибактериальной терапии с применением препаратов резерва.

Литература

1. Яковлев С. В. Госпитальные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами: клиническое значение и современные возможности терапии. Consilium medicum. Инфекции и антибактериальная терапия 2004; 6 (4): 125–132.
2. Сидоренко С. В., Яковлев С. В. Инфекции в интенсивной терапии. М.: Бионика; 2003.
3. Solomkin J. S. Antibiotic resistance in postoperative infections. Crit. Care Med. 2001; 29: 97–99.
4. Хачатрян Н. Н., Ионов С. А., Хмелевский С. В. и др. Опыт использования сульперазона в лечении интраабдоминальной инфекции. Consilium medicum. Хирургия. 2005; 7 (1): с. 234–242.
5. Ортенберг Э. А., Ушакова М. А., Вешкуцева И. М. и др. Ингибитор-защищенные бета-лактамы: место в современных схемах антибактериальной терапии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2005; 7 (4): 393–402.
6. Яковлев С. В. Современные проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций: «горячие точки» резистентности. Consilium medicum. Хирургия 2005; 7 (1): 128–136.
7. Jones R. N., Salazar J. S., Pfaler M. A., Doern G. V. Multicenter evaluation of antimicrobial resistance to six broad-spectrum beta-lactams in Colombia using E-test method. The Colombian antimicrobial resistance study group. Diagn. Microbial Infect. Dis. 1997; 29: 265–272.
8. Fu W., Demei Z., Shi W. et al. The susceptibility of non-fermentative Gram-negative bacilli to cefoperazone and sulbactam compared with other antibacterial agents. Int J Antimicrob. Agents 2003; 22: 444–448.
9. Эйдельштейн М. В., Стручанский Л. С. Динамика распространенности и чувствительности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия 2005; 7 (4): 323–336.
10. Решедько Г. К., Рябкова Е. Л., Фаращук А. Н. и др. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности. Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия 2006; 8 (3): 243–259.
11. Проценко Д. Н., Гельфанд Б. Р., Игнатенко О. В. и др. Цефоперазон/сульбактам (сульперазон) в схемах ротации антибактериальных препаратов в ОРИТ. Consilium medicum. Инфекции и антибактериальная терапия 2005; 7 (4): 269–275.
12. Cosgrove S. E., Kaye K. S., Eliopoulos G. M., Carmelli Y. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in Enterobacter species. Arch. Intern. Med. 2002; 162 (1): 185–190.
13. Березин А. Г., Ромашов О. М., Яковлев С. В., Сидоренко С. В. Характеристика и клиническое значение бета-лактамаз расширенного спектра. Антибиотики и химиотерапия 2003; 48 (7): 2–8.
14. Balk R. A., Bone R. C. The septic syndrome: Definition and clinical implications. Crit. Care Clin. 1989; 5: 9–26.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика; 1998.
16. Розанова С. М., Руднов В. А., Перевалова Е. Ю. и др. Сравнительный анализ этиологии и антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ различного профиля города Екатеринбурга. Клинич. микробиология и антимикробная химиотерапия 2005; 7 (4): 410–418.

Поступила 15.02.07